



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Apports de l'exploration fonctionnelle à l'exercice et de la réhabilitation respiratoire dans le COVID long

The role of the cardiopulmonary exercise test and pulmonary rehabilitation in long COVID-19

S. Noureddine^{a,*}, P. Roux-Claudé^a, G. Eberst^a,
V. Westeel^a, C. Barnig^{a,b}, F. Claudé^a

^a Service de pneumologie, d'oncologie thoracique et d'allergologie respiratoire, CHU de Besançon, 3, boulevard Alexandre-Fleming, 25030 Besançon cedex, France

^b UMR1098 Inserm, établissement français du sang de Bourgogne-Franche-Comté, 8, rue du Docteur-Jean-François-Xavier-Girod, 25000 Besançon, France

Reçu le 21 mars 2023 ; accepté le 12 mai 2023

MOTS CLÉS

COVID-19 ;
Réhabilitation respiratoire ;
EFX ;
COVID-long ;
Dyspnée

Résumé

Introduction. — Le COVID long correspond aux symptômes persistants à 4 semaines d'une infection à SARS-CoV-2, alors même que l'infection est contrôlée et guérie. Les plaintes sont variées et les mécanismes physiopathologiques non totalement compris. Dyspnée et fatigue musculaire sont parmi les symptômes les plus souvent rapportés.

État des connaissances. — L'exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX) est un examen reconnu pour l'exploration de la dyspnée inexpliquée. Dans les pathologies respiratoires chroniques, la réhabilitation respiratoire a démontré son efficacité en termes d'amélioration de la qualité de vie, de la dyspnée et de la tolérance à l'effort.

Perspectives. — La publication d'études concernant les EFX et la réhabilitation respiratoire est nécessaire pour améliorer la compréhension et la prise en charge du COVID long.

Conclusion. — Les données concernant les EFX montrent que la persistance de symptômes à distance de l'infection aiguë par le SARS-CoV-2 peut être en lien avec un déconditionnement à l'effort, d'autant plus marqué si l'infection a nécessité une prise en charge en réanimation, une dysautonomie cardiaque dans les suites d'infections critiques ou, enfin, de respirations dysfonctionnelles, fréquentes dans les suites d'infections légères. Ces limitations justifient une

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sofia.nrdn25@gmail.com (S. Noureddine).

KEYWORDS

COVID-19;
Pulmonary
rehabilitation;
CPET;
Long-COVID-19;
Dyspnea

Summary

Introduction. — Long COVID refers to persistent symptoms, lasting more than 4 weeks after acute SARS-CoV-2 infection, even though the infection itself has been successfully controlled and remedied. Patient complaints are diverse, and the underlying physiopathological mechanisms are not well understood. Dyspnea and muscle fatigue are among the most commonly reported symptoms.

State of the art. — Cardiopulmonary exercise test (CPET) has been recognized as a useful tool in investigation of unexplained dyspnea. In patients with chronic lung disease, pulmonary rehabilitation is a program designed to counteract dyspnea, to increase exercise capacity and to improve quality of life.

Perspectives. — Publications on CPET and pulmonary rehabilitation are needed in order to deepen comprehension and enhance management of long-COVID-19.

Conclusions. — CPET reports have shown that symptoms persisting in the aftermath of acute SARS-CoV-2 infection may be related to deconditioning, a common occurrence after ICU stay, to cardiac dysautonomia subsequent to critical infections and, finally, to dysfunctional breathing subsequent to mild infections. These findings justify pulmonary rehabilitation, which has proven to be effective regardless of the severity of the initial infection, not only immediately after hospital discharge, but also at later points in time.

© 2023 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Au 1^{er} novembre 2022, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dénombre un total de près de 633 millions de cas de COVID-19 [1]. Cette pathologie peut se caractériser par de multiples symptômes, et sa sévérité diffère d'un patient à un autre allant de formes asymptomatiques au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). L'organisation nationale de la santé américaine (*the National Institute for Health*, NIH) définit la forme légère par la présence de symptômes de COVID-19 hormis la dyspnée et sans atteinte radiologique, la forme modérée lors d'atteinte, clinique ou à l'imagerie, des voies respiratoires basses avec une saturation pulsée en oxygène (SpO_2) $\geq 94\%$, la forme sévère lors d'une $\text{SpO}_2 < 94\%$, un ratio de pression partielle en O_2 sur fraction d'oxygène inspirée (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) inférieur à 300, une fréquence respiratoire supérieure à 30 par minute ou une atteinte pulmonaire supérieure à 50 % au scanner thoracique, puis la forme critique par la présence d'une insuffisance respiratoire, un choc septique, ou une mono-/multidéfaillance d'organes [2]. Dans les suites de l'infection initiale, la majorité des patients ne présentent que des symptômes transitoires ; cependant, d'autres se révèlent encore symptomatiques des semaines, voire des mois, après. La proportion de patients atteints par ces symptômes persistants est difficilement évaluable, mais leur nombre rapidement croissant a nécessité l'élaboration d'un terme pour définir cette nouvelle pathologie. L'évolution épidémique a fait émerger de nouveaux termes

dont les définitions peu consensuelles rendent complexes l'élaboration de recommandations cliniques et l'avancée des recherches scientifiques. Le terme de COVID long est initialement introduit par les patients, puis progressivement utilisé par les médias et revues scientifiques. En février 2021, la Haute Autorité de santé (HAS) définit le terme de COVID long selon la présence de trois critères : le fait d'avoir présenté une forme symptomatique de COVID-19, la persistance d'un ou de plusieurs de ces symptômes dans les 4 semaines suivantes et l'absence de diagnostic alternatif permettant d'expliquer les symptômes [3]. En octobre 2021, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) retient finalement le terme de « syndrome post-COVID-19 » défini par la persistance ou la récidive de symptômes pendant au moins 2 mois, dans les 3 mois qui suivent l'infection initiale, en l'absence d'autre cause [4]. Actuellement, on estime que près de 40 % des patients présentent des symptômes persistant à 3–4 mois d'une infection à SARS-CoV-2 [5]. Les professionnels de santé et notamment les pneumologues sont en première ligne dans la prise en charge de cette nouvelle entité, les symptômes sont nombreux et leurs sévérités variables, mais la dyspnée et l'asthénie sont les plus fréquemment rapportées [6]. La complexité de prise en charge du COVID long a donc nécessité l'élaboration de recommandations par la Société de pneumologie de langue française (SPLF) [7,8]. Ainsi, il est tout d'abord préconisé, pour tout médecin, une évaluation fonctionnelle minimale comportant l'évaluation de la dyspnée ainsi que la mesure de la SpO_2 sans méconnaître les causes classiques de

dyspnée, notamment la décompensation cardiaque, l'anémie ou la maladie thromboembolique. En cas de dyspnée persistante inexplicable par ces examens ou de $\text{SpO}_2 < 96\%$, un bilan pneumologique s'impose. Celui-ci comporte au minimum une exploration fonctionnelle respiratoire (EFX) avec mesure de la DLCO, un test de marche de 6 minutes (TM6) et peut être complété par une gazométrie artérielle ainsi qu'un scanner thoracique selon la situation clinique. Pour l'ensemble des patients, en l'absence de diagnostic obtenu par ces examens usuels, la réalisation d'une exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX) peut permettre d'approfondir l'enquête diagnostique. Ainsi, les objectifs de cette revue de la littérature sont doubles. Elle a pour première vocation d'analyser l'ensemble des travaux publiés s'intéressant à l'évaluation des EFX des suites d'infections à SARS-CoV-2 afin d'identifier les mécanismes impliqués dans la persistance de symptômes et d'orienter vers les stratégies thérapeutiques à adopter. Son second objectif est d'évaluer les articles traitant de la réhabilitation respiratoire dans les suites d'une pneumopathie à COVID-19 pour authentifier son éventuel apport spécifique dans le cadre du COVID long.

Méthode

Une recherche systématique des articles concernant les EFX et la réhabilitation respiratoire a été effectuée à partir de la base de données Google Scholar. Les recherches incluent les articles publiés depuis 2019 jusqu'à février 2022. Les mots clés étaient recherchés dans les titres. Concernant les EFX, les mots clés utilisés étaient : *cardiopulmonary exercise, exercise capacity, CPET et COVID-19 ou SARS-CoV-2* (Fig. 1). Concernant la réhabilitation, les mots clés utilisés étaient : *rehabilitation, respiratory rehabilitation, pulmonary rehabilitation, telerehabilitation et COVID-19* (Fig. 2). Après l'analyse de l'ensemble des articles ont été ajoutés les mots clés : *dysfunctional breathing, hyperventilation, autonomic dysfunction, dysautonomia, deconditioning, endothelial function, ventilatory inefficiency*.

Étaient exclues les études effectuées chez les enfants, les études non publiées, les *case reports* et celles ne fournissant pas les données détaillées des résultats d'EFX. Concernant l'évaluation de la réhabilitation, les études traitant de la réhabilitation lors de la phase aiguë étaient exclues.

Exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX) et COVID-19

L'EFX est un test permettant une évaluation intégrée des réponses ventilatoires, cardiovasculaires, métaboliques et musculaires lors d'un exercice incrémental. La pratique d'EFX a connu un essor ces dernières années du fait de son intérêt diagnostique, notamment la compréhension de la dyspnée, pronostique mais également thérapeutique, en contribuant à l'élaboration de programmes personnalisés de réentraînement.

Des données, relatives aux atteintes secondaires à un syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère, avaient déjà été publiées à la suite de l'épidémie de coronavirus en 2002–2004. L'étude de Ong et al., publiée en 2004, incluant

46 patients, évaluait les EFR ainsi que les EFX à 3 mois d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (avec ou sans ventilation mécanique) et retrouvait un $\text{V}'\text{O}_2$ pic altéré chez 41 % des patients et des données suggérant une atteinte musculaire possiblement en lien avec un alitement prolongé ou une myopathie secondaire à la prise de corticoïdes [9].

Les données de la littérature, concernant les particularités des EFX chez les patients ayant présenté une infection à COVID-19, ne cessent de s'étoffer. La comparaison et l'interprétation de ces multiples études sont rendues difficiles en raison de l'absence d'homogénéité des patients inclus dans les cohortes. Il s'agit notamment de patients présentant des comorbidités et des sévérités d'infection initiale différentes. Malgré ces difficultés, il est rapporté trois principales hypothèses à ce jour pour préciser les étiologies des symptômes persistants du COVID long.

Déconditionnement à l'effort

Dans la littérature, l'altération des capacités à l'exercice semble persister plusieurs mois après l'infection, et l'étiologie est plurifactorielle. La limitation périphérique à l'effort est la principale limitation décrite. Cette dernière peut être la conséquence d'une atteinte musculaire directe (myopathie) ou d'un déconditionnement à l'effort. Elle peut être retenue, en l'absence de limitation respiratoire ou cardiovasculaire, par l'identification de plusieurs indices à l'EFX : un $\text{V}'\text{O}_2$ pic réduit et/ou une pente abaissée, un premier seuil ventilatoire (SV1) précoce (< 40 % de la prédictive), une pente $\text{V}'\text{O}_2/\text{puissance}$ élevée, un taux de lactates sanguin anormal au pic ou à la récupération ou encore une perception de fatigue des membres inférieurs paraissant disproportionnée par rapport à la puissance fournie (évaluée par l'échelle de Borg) [10].

Les critères utilisés pour retenir une limitation périphérique dans les études s'intéressant à l'EFX après une infection à SARS-CoV-2 ne sont que très rarement précisés. Seulement trois études indiquent utiliser la survenue précoce d'un SV1 et/ou un $\text{V}'\text{O}_2$ diminué sans argument pour une limitation ventilatoire ou circulatoire pour expliquer cette atteinte. Les objectifs de réalisation de ces différentes études s'inscrivent soit dans une démarche d'évaluation physiologique de l'EFX après infection à SARS-CoV-2, soit dans l'évaluation de symptômes persistants (essentiellement la dyspnée) pour lesquels un premier bilan fonctionnel s'avère normal. Nous exposons, ici, tout d'abord, les études se concentrant sur l'exploration physiologique, puis celles évaluant la dyspnée persistante.

Les limitations à l'effort sont décrites de façon importante dans les suites précoces d'infections à SARS-CoV-2. L'équipe de Gao et al. a identifié, 1 mois après une infection modérée à critique, un $\text{V}'\text{O}_2$ altéré pour 100 % des patients [11]. À 3 mois de l'infection, l'équipe de Clavario et al. a réalisé des EFX chez 200 patients ; seulement 62 % des patients présentaient un SV1 normal, le $\text{V}'\text{O}_2$ pic était altéré (inférieur à 85 % de la prédictive) pour 50 % des patients et, pour près d'un tiers des patients, une limitation périphérique était retenue. Il était retrouvé, dans cette étude, une corrélation entre le $\text{V}'\text{O}_2$ pic et la force musculaire des membres inférieurs évaluée par le test maximal d'extension de jambe. Ce lien était initialement expliqué par un alitement prolongé ainsi

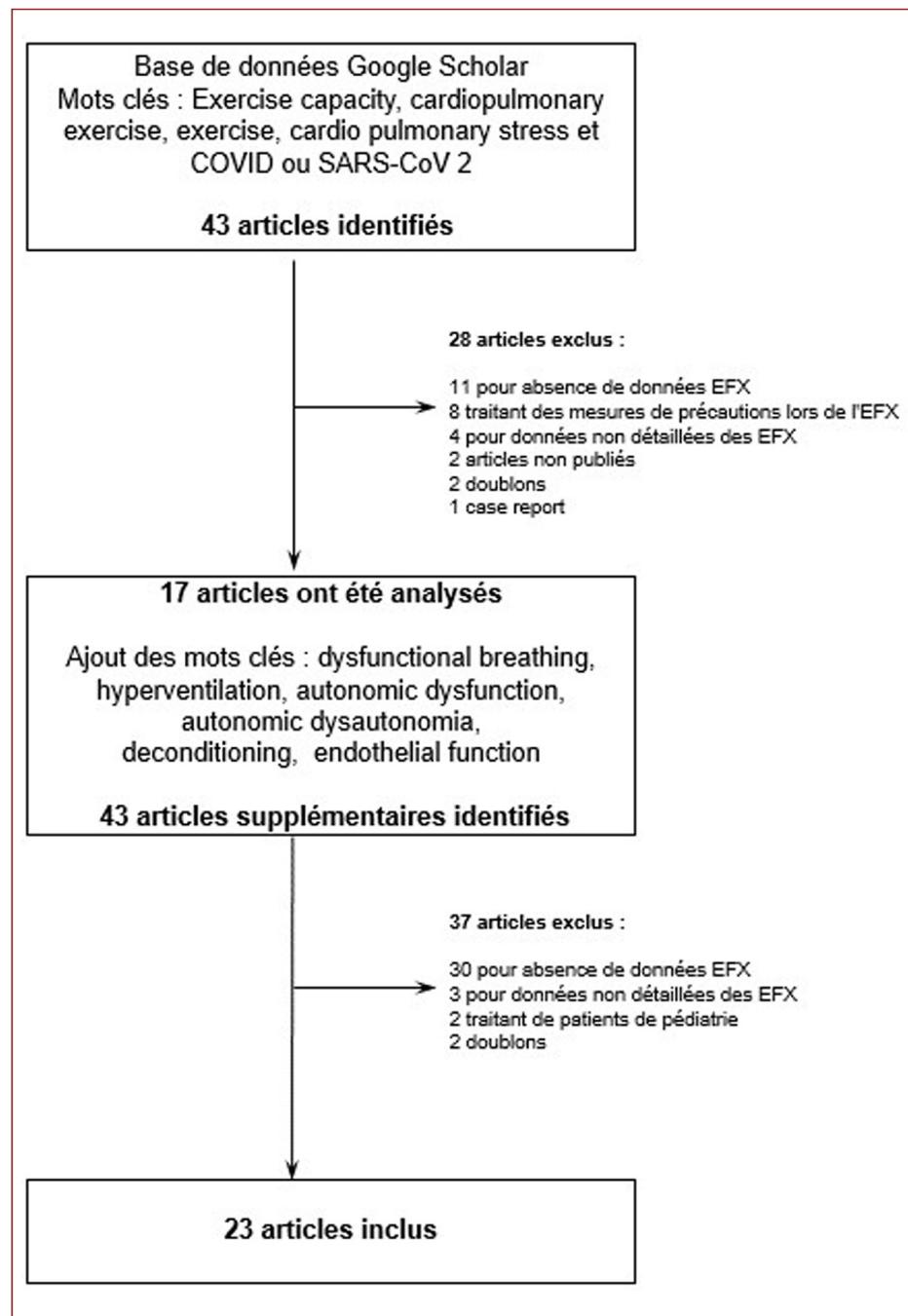


Figure 1. Analyse des articles traitant des EFX dans le COVID-19.

que par la perte de poids induite par le COVID-19, mais la persistance de ce lien, malgré la prise en compte de ces facteurs confondants, faisait suspecter une atteinte musculaire secondaire à la myotoxicité des corticoïdes ou du virus lui-même. La limitation n'était pas uniquement périphérique, puisque les auteurs retrouvaient également une limitation respiratoire ou cardiaque chez 49 % des patients avec un $V'\text{O}_2$ pic altéré. Cette étude n'est pas la seule à rapporter un déconditionnement à l'effort dans les suites d'une infection à COVID-19. Deux autres études, réalisées à 3 mois de l'infection, incluant des patients ayant présenté des infections légères à critiques, identifiaient

pour principal mécanisme de limitation à l'effort un déconditionnement [12–14]. Dans l'étude de Jahn et al., parmi les 35 patients inclus, un déconditionnement était retenu pour 50 % d'entre eux ; cependant, un tiers était obèse et tous avaient bénéficié de séances de réhabilitation pendant l'hospitalisation et de kinésithérapie dans les suites. En pratique, le diagnostic de déconditionnement à l'effort est parfois difficile puisqu'en l'absence de mesure directe du débit cardiaque, un défaut de distribution systémique de l'oxygène ne peut être exclu. Cependant, une étude ayant combiné la réalisation d'EFX et ETT à l'effort a permis d'obtenir une estimation du débit cardiaque et d'évaluer le

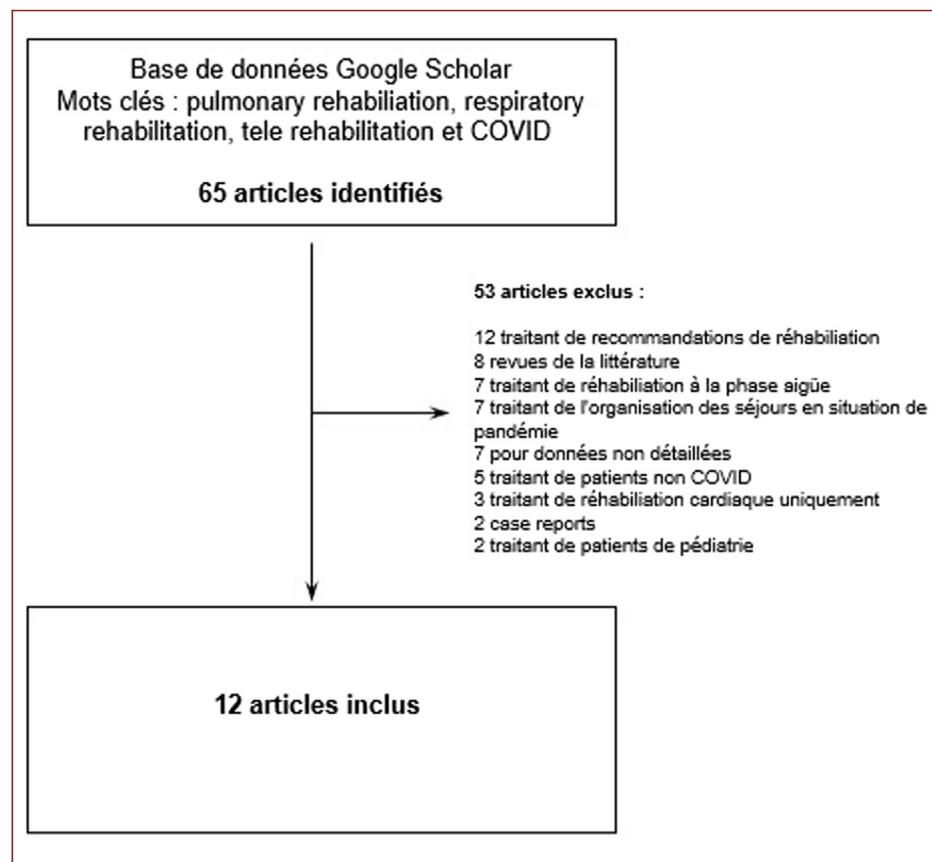


Figure 2. Analyse des articles traitant de la réhabilitation respiratoire dans le COVID-19.

gradient artéioveineux en oxygène en résolvant l'équation de Fick [15]. En comparaison à un groupe contrôle, les patients atteints de COVID-19 présentaient un contenu artériel en O₂ et une différence artéioveineuse moindre sans différence significative des valeurs absolues du débit cardiaque (voire un hyperdébit en pourcentage de la prédictive). Ainsi, l'atteinte musculaire périphérique justifiait du V'O₂ significativement plus abaissé dans le groupe d'intérêt. Cette atteinte musculaire, présente plusieurs mois après l'infection, pourrait probablement expliquer certains des symptômes persistants du COVID long et celle-ci semble encore plus importante chez les patients ayant bénéficié d'une prise en charge en réanimation. Une étude néerlandaise rétrospective a inclus 23 patients en centre de réhabilitation dans les suites précoces d'une infection à COVID-19 ayant nécessité une intubation orotrachéale [16]. Le V'O₂ pic moyen atteignait seulement 57 % de la valeur prédictive et 70 % des patients présentaient une limitation musculaire périphérique. L'alitement induit par l'hospitalisation en réanimation avait probablement favorisé la perte musculaire, l'importance d'une réhabilitation musculaire précoce pour ce type de patient était alors soulignée. Une autre équipe a comparé deux groupes de patients selon la présence d'une prise en charge en réanimation ou non, et a identifié également une altération des capacités plus importante lors d'une prise en charge en réanimation [17]. Le déconditionnement était le principal facteur limitant. Si les capacités à l'exercice sont diminuées dans les suites précoces d'une infection à COVID-19, d'autant

plus pour les patients ayant bénéficié d'une prise en charge en réanimation, les études démontrent une amélioration progressive des performances. En effet, les études mettent en évidence un V'O₂ pic altéré chez 100 % des patients à 1 mois d'une infection à COVID-19 modérée à critique [11], 56 % à 6 mois [18] et 31 % à 9 mois [19]. À 1 an de l'épisode aigu, seulement 18 % des patients ayant présenté une infection critique conservaient un V'O₂ pic abaissé [20].

En comparaison à ces dernières études, celles se concentrant sur l'exploration de la dyspnée persistante semblent identifier des mécanismes similaires de limitation à l'effort. Une étude s'est concentrée sur 10 patients présentant une dyspnée persistante post-infection à COVID-19 (avec ou sans intubation orotrachéale) [21]. Le bilan de dyspnée initiale consistait en la réalisation d'EFR, d'un scanner thoracique ainsi que d'une échographie cardiaque et diaphragmatique. Les patients étaient inclus dans l'étude en l'absence d'explication de la dyspnée par ses examens. Les EFX, réalisées en moyenne à 3 mois de l'infection, mettaient en évidence un V'O₂ pic abaissé chez 80 % des patients. La principale étiologie retenue pour expliquer cette anomalie et la symptomatologie respiratoire était un déconditionnement à l'effort. Dans une étude, l'épreuve d'effort était réalisée chez des patients restant symptomatiques 9 mois après l'infection ($n=41$), dont 58,5 % d'entre eux avaient un V'O₂ pic abaissé (inférieur à 80 % de la prédictive), alors que les examens de première intention étaient normaux (EFR, ETT et scanner thoracique) [22]. Les auteurs concluent que l'atteinte était majoritairement musculaire, par défaut

d'extraction (déconditionnement) ou par défaut de distribution cardiovasculaire.

Respiration dysfonctionnelle

La littérature ne rapporte pas uniquement des altérations des capacités à l'exercice en lien avec des atteintes musculaires, il est également décrit des respirations dysfonctionnelles. La respiration dysfonctionnelle (« dysfunctional breathing », RD) est un terme utilisé depuis plusieurs années pour décrire des anomalies chroniques des modes respiratoires pouvant être responsables de dyspnée. Ce terme regroupe plusieurs entités dont les causes peuvent être intrathoraciques, incluant le syndrome d'hyperventilation (SHV), le soupir profond périodique, la respiration thoracique prédominante, l'expiration forcée et l'asynchronie thoraco-abdominale, mais également extra-thoraciques telles que la dysfonction des cordes vocales [23,24]. Hors infection à SARS-CoV-2, la forme la plus décrite de respiration dysfonctionnelle est le SHV. Cependant, le terme de SHV est malheureusement souvent utilisé de façon synonyme pour la RD alors qu'il ne s'agirait en fait que d'un sous-type de RD. Hors infection à COVID-19, les facteurs impliqués dans le déclenchement de RD ont déjà été identifiés et sont, notamment, le stress physique et/ou psychologique et les pathologies respiratoires chroniques ; il est ainsi aisément de comprendre l'implication importante de cette entité dans le COVID long. Il n'existe pas de *gold standard* au diagnostic de la RD, le questionnaire de Nijmegen (validé pour le SHV uniquement) et l'EFX sont les outils diagnostiques les plus souvent utilisés. La RD est caractérisée à l'EFX par une fréquence respiratoire (FR) élevée et une variation anarchique des volumes courants (VT), bien identifiable sur les graphiques exposant la FR et les VT selon la ventilation (VE) au cours de l'effort [25,26]. Ces anomalies peuvent être visibles dès les premières minutes de l'effort et associées à des soupirs. Les équivalents respiratoires V'E/V'CO₂ (ainsi que la pente) sont également élevés sans arguments associés pour une anomalie des échanges gazeux (VD/VT, gradient alvéolo-artériel et pression télé-expiratoire en CO₂ normaux). Une proportion de patients atteints de RD présente un authentique SHV défini par la présence d'une hypcapnie. Dans le cadre de l'infection à SARS-CoV-2, il est suspecté, en plus des facteurs déclencheurs connus, une instabilité ventilatoire causée par des atteintes des centres respiratoires, localisés au tronc cérébral, lors de la phase aiguë de l'infection [27]. Le virus induirait, lors de la phase aiguë, des lésions inflammatoires et micro-angiopathiques du complexe de pré-Botzinger. Une étude, publiée en 2021, a intégré 114 patients présentant une dyspnée persistante à 3 mois d'une infection légère à critique à SARS-CoV-2 [28]. Plus de 90 % des patients avaient été intubés. Les EFR identifiaient à 3 mois une altération légère ou modérée de la DLCO pour 40 % des patients, des lésions séquellaires fibrosantes au scanner thoracique pour quelques patients et une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) normale pour la majorité des patients ; un seul présentait des pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPs) élevées. Les critères utilisés à l'EFX pour retenir le syndrome d'hyperventilation étaient la mise en évidence d'une pente V'E/V'CO₂ supérieure à 40, des équivalents respiratoires pour l'O₂ et le CO₂ élevés, et une ventilation (VE) élevée au

SV1 sans argument associé pour une limitation cardiovasculaire ou ventilatoire. Le SHV était ainsi retenu pour 16 % des patients, deuxième cause de limitation après le déconditionnement à l'effort. Un second travail a identifié également des SHV en s'intéressant à 10 patients, dont la sévérité de l'infection à SARS-CoV-2 était principalement légère, seulement deux d'entre eux avaient nécessité une hospitalisation et aucun n'avait bénéficié d'une ventilation invasive [29]. Le diagnostic de SHV était retenu pour 6 patients sur la présence d'un score de Nijmegen supérieur à 23 et/ou la présence de débits ventilatoires anarchiques lors de la réalisation des EFX. Une étude suisse récente, se concentrant sur l'évaluation de la dyspnée persistante dans le COVID long, a identifié les caractéristiques des patients atteints de RD [30]. Elle incluait 51 patients présentant un COVID long avec dyspnée persistante dans les suites d'une infection légère à critique. Une RD était retenue lors de la présence d'une ventilation erratique ou d'une élévation de la pente V'E/V'CO₂ sans limitation ventilatoire ou cardiocirculatoire. Une RD était ainsi retenue pour 29,4 % des patients. Un seul patient présentait un authentique SHV. Comparativement aux patients présentant une limitation ventilatoire, les patients avec RD étaient significativement plus jeunes et avaient présenté moins d'infections sévères. En effet, plus de la moitié des patients (53 %) ayant présenté une infection légère à moyenne présentaient une RD. Ces différentes études démontrent la responsabilité importante de la RD dans la dyspnée persistante du COVID long et essentiellement dans les suites d'infections légères à modérées. Bien que les études portant sur les patients atteints de COVID-19 sévère ne décrivent que très peu ce mécanisme de RD, il n'est pas impossible que RD et limitation ventilatoire coexistent après une infection sévère.

Atteinte vasculaire pulmonaire

Outre la RD, l'hypothèse d'une atteinte vasculaire est également suspectée. Dans une étude combinant EFX et mesures invasives de pressions via un cathéter de Swan-Ganz, il a été révélé, pour deux patients parmi les sept inclus, des pressions artérielles pulmonaires moyennes supérieures à 30 mmHg à l'effort, suggérant une hypertension pulmonaire induite par l'exercice [22]. L'un des deux patients présentait une pression artérielle pulmonaire occlusive inférieure à 15 mmHg pouvant faire suspecter une maladie thromboembolique en lien avec l'infection à COVID-19. En effet, dans le cadre de l'infection à SARS-CoV-2, les données suggèrent, essentiellement pour les patients ayant présenté une forme sévère, voire critique, de COVID-19, qu'il existe une atteinte de la vascularisation pulmonaire [31]. Cette atteinte correspond à des macro- ou micro-embolies, mais également à une dysfonction et des lésions endothéliales, et pourrait expliquer l'atteinte multi-organes rapportée lors d'infections sévères. Seulement trois autres études mettent en évidence des atteintes ventilatoires évocatrices de vasculopathie pulmonaire devant l'identification de pentes V'E/V'CO₂ élevées au pic, de PetCO₂ abaissées au SV1 et d'évolution anormale des rapports VD/VT [10,19,32,33]. Aucune étude ne spécifie les gradients alvéolo-artériaux. Cette atteinte vasculaire est, par ailleurs, démontrée comme responsable de la dyspnée dans une seule étude [34]. En effet, dans cette dernière, 70 patients ont été inclus (dont seulement 7 % de patients

ont nécessité un séjour en réanimation), parmi lesquels les paramètres EFX étaient comparés selon la présence ou non de dyspnée persistante. De façon intéressante, le groupe avec dyspnée persistante présentait des arguments pour une atteinte de la vascularisation pulmonaire par l'identification d'un $V'\text{O}_2$ pic diminué associé à une pente $\text{V'E}/\text{V'CO}_2$ élevée, ainsi qu'une PetCO_2 au SV1 et un pouls d' O_2 abaissés. Ce même groupe montrait un taux de ferritine sanguin, marqueur de l'inflammation systémique, significativement plus élevé, supposant ainsi que les troubles vasculaires induits par le SARS-CoV-2 lors de la phase aiguë peuvent entraîner des séquelles ventilatoires à distance. Dans cette étude, il n'était pas noté de différence sur le taux de D-dimères.

Dysautonomie cardiaque

Plus rarement, certaines équipes rapportent des symptômes persistants en lien avec une dysautonomie cardiaque. Cette dysautonomie correspond à un dysfonctionnement du système nerveux autonome pouvant être caractérisé par une hypotension orthostatique ou une tachycardie orthostatique posturale (POTs). Une dysautonomie cardiaque avait déjà été authentifiée dans les suites de l'épidémie de SARS-CoV-1 en 2003 [35]. L'asthénie est une caractéristique relativement commune de la POTs et est habituellement associée à des signes de dysautonomie de façon similaire à ce qu'il est observé lors du COVID long. Il est difficile d'évaluer la prévalence de la dysautonomie cardiaque post-infection à SARS-CoV-2, puisque les études s'intéressant spécifiquement à cette atteinte sont rares. Plusieurs étiologies ont été suspectées : l'hypovolémie, la dysfonction du tronc cérébral (notamment par atteinte directe du virus), l'activation excessive des cellules mastocytaires et l'auto-immunité [36]. L'hypothèse auto-immune pourrait expliquer la prédominance féminine identifiée dans les études s'intéressant à ce type d'atteinte. Au cours de l'effort, le système nerveux autonome est responsable de la régulation de la fréquence cardiaque. Lors d'une dysautonomie cardiaque, il peut être identifié à l'EFX une insuffisance chronotope ou une fréquence cardiaque de récupération anormale. Quelques études analysant les EFX après infection à SARS-CoV-2 ont évoqué cette hypothèse de la dysautonomie cardiaque. Dans une étude prospective, il est comparé les EFX et l'échographie cardiaque de patients ayant présenté une infection à COVID-19 à celles de témoins [37]. Des indices de dysautonomie cardiaque étaient retenus par la mise en évidence d'une insuffisance chronotope à l'effort (pour 75 % des patients contre 8 % des témoins, $p < 0,001$) associée à un moindre débit cardiaque lors de l'effort. La différence artérioveineuse était également plus élevée dans le groupe COVID-19 au pic de l'effort, les auteurs avaient alors suspecté un mécanisme de compensation de la dysautonomie cardiaque. Une autre étude a également identifié, de façon similaire, des insuffisances chronotropes à l'effort ou des fréquences cardiaques de récupérations anormales, mais l'implication de cette dysautonomie dans la persistance de symptômes reste débattue [38]. Qu'il s'agisse d'insuffisance chronotope ou de fréquence cardiaque de récupération anormale, l'ensemble des études identifient une inefficacité ventilatoire caractérisée par une pente $\text{V'E}/\text{V'CO}_2$ élevée [39]. L'équipe de Dorelli et al. a suspecté une dysautonomie cardiaque par la mise en évidence d'inefficacité ventilatoire

(définie ici par une pente $\text{V'E}/\text{V'CO}_2$ supérieure ou égale à 32) chez près de 25 % des patients inclus [40]. Il s'agissait d'une cohorte jeune, puisque l'âge supérieur à 65 ans était un critère d'exclusion. En comparant les groupes selon la présence ou non d'une inefficacité ventilatoire, il n'était pas identifié d'arguments pour des anomalies séquellaires des échanges respiratoires, puisqu'il n'y avait pas de différence significative de la DLCO aux EFR de repos ni des rapports VD/Vt au pic de l'effort. Malheureusement, l'hypothèse d'une inefficacité ventilatoire sur respiration dysfonctionnelle ne semble pas avoir été explorée. En effet, ni le comportement ventilatoire au cours de l'effort ni le rapport $\text{V'E}/\text{V'CO}_2$ ne sont indiqués. De même, la gazométrie au pic de l'effort n'est pas rapportée. Les auteurs identifient, en revanche, une fréquence cardiaque de récupération plus basse dans le groupe avec inefficacité ventilatoire.

Pour conclure, l'EFX est un atout majeur dans l'exploration du COVID long. Plusieurs atteintes sont décrites :

- le déconditionnement à l'effort essentiellement des suites de COVID-19 sévères et de longues périodes d'alimentation ;
- la respiration dysfonctionnelle principalement identifiée après des infections légères à modérées et dont la part de responsabilité dans la persistance de dyspnée est clairement établie ;
- la vasculopathie pulmonaire décrite lors d'infections sévères ;
- la dysautonomie cardiaque dont l'implication dans la persistance de symptômes est débattue.

Des réserves sont à émettre sur l'interprétation des EFX, les critères d'exclusions étant différents (insuffisance cardiaque, pathologies respiratoires chroniques, obésité, oxygéno-requérance, patients âgés), les mécanismes retenus peuvent l'être également. Il existe également des réserves sur l'analyse et la comparabilité de ces différentes études, puisque les patients inclus diffèrent par la sévérité de l'atteinte initiale et des séquelles éventuelles lors de la réalisation de l'EFX, mais également par leurs antécédents et traitements. De même, l'absence de standardisation initiale de la prise en charge de la pneumopathie à SARS-CoV-2, notamment l'utilisation d'une corticothérapie, rend la comparaison des données d'EFX difficile. Les objectifs des EFX n'étaient pas identiques (uniquement à visée physiopathologique ou exploration de dyspnée persistante). Les EFX ont également été réalisés à des temporalités différentes, les protocoles utilisés ne sont que très rarement décrits et l'évaluation des paramètres métaboliques rarement effectuée en raison de l'épidémie initiale (Tableau 1).

La réhabilitation cardiorespiratoire

Le COVID long se caractérise par de multiples symptômes, la dyspnée et l'asthénie sont les plus fréquemment rapportés, suivis par les troubles neuropsychologiques tels que la perte de mémoire, l'anxiété et la dépression. Il est décrit dans les suites d'infections sévères et, notamment, lors de réelles atteintes séquellaires fonctionnelles respiratoires, mais également après des infections légères, et cela même en l'absence d'anomalie fonctionnelle. L'analyse des EFX a permis de mettre en lumière les multiples

Tableau 1 Données de la littérature des EFX suite à une infection à COVID-19.

Référence Date de publication	Nombre de patients inclus	Délais entre l'infection et l'EFX	Sévérité initiale de l'infection à SARS-CoV-2	V' O_2 pic abaissé	Principales conclusions
Objectifs					
Gao, Y et al. Janvier 2021	10	1 mois Physiologiques, évaluation des séquelles	Modérée à critique	100 % des patients (< 85 % prédicté)	Étiologies d'altération du V' O_2 extrapulmonaires
Blokland, IJ et al. Octobre 2021	23	1 mois Physiologiques, évaluation des séquelles	Critique (intubés uniquement)	Moyenne à 57 % de la prédicté	Déconditionnement
Baratto, C et al. Mai 2021	18	1 mois Physiologiques, évaluation des séquelles COVID-19 vs non-COVID-19	Sévère à critique (intubés et non intubés)	97 % des patients (< 85 % prédicté)	Déconditionnement Syndrome d'hyperventilation
Barbagelata, L et al. Juillet 2022	200	1 à 4 mois Évaluation du syndrome post-COVID-19 COVID-19 vs contrôles	Légère à sévère (essentiellement modérée)	33 % des patients (< 85 % prédicté)	V' O_2 pic plus altéré pour les patients atteints de syndrome post-COVID-19
Fresard, I et al. Mars 2022	51	>6 semaines après infection Évaluation de la dyspnée persistante	Légère à critique (intubés et non intubés)	—	Respiration dysfonctionnelle Limitation ventilatoire Déconditionnement/ cardiaque
Raman, B et al. Janvier 2021	51	2–3 mois Physiologiques, évaluation des séquelles COVID-19 vs non-COVID-19	Modérée à critique	55 % des patients (< 80 % prédicté)	Déconditionnement Inefficacité ventilatoire
Mohr, A et al. Janvier 2021	10	3 mois Évaluation de la dyspnée persistante	Modérée à critique (intubés et non intubés)	80 % des patients (< 85 % prédicté)	Déconditionnement Limitation ventilatoire (20 %) Anomalies des échanges gazeux (séquelles scanographique) (33 %)
Taverne, J et al. Juin 2021	10	3 mois Évaluation de la dyspnée persistante	Légère à critique (essentiellement légère) (non intubés)	Médiane à 107 % de la prédicté	Syndrome d'hyperventilation Déconditionnement
Motiejunaite, J et al. Août 2021	114	3 mois Évaluation de la dyspnée persistante	—	75 % des patients	Déconditionnement Hyperventilation Limitation ventilatoire
Clavario, P et al. Octobre 2021	200	3 mois Physiologiques, évaluation des séquelles	Modérée à critique (intubés et non intubés)	49,5 % des patients (< 85 % prédicté)	Déconditionnement (33 %) Limitation pulmonaire Limitation cardiovasculaire

Tableau 1 (*Continued*)

Référence Date de publication	Nombre de patients inclus	Délais entre l'infection et l'EFX	Sévérité initiale de l'infection à SARS-CoV-2	V' O_2 pic abaissé	Principales conclusions
Skjorten, I et al. Août 2021	156	3 mois Physiologiques, évaluation des séquelles Réanimation vs pas de réanimation	Modérée à critique (intubés et non intubés)	31 % des patients (< 80 % prédictive) Essentiellement dans le groupe « réanimation »	Déconditionnement Limitation cardiocirculatoire Hyperventilation
Jahn, K et al. Décembre 2021	35	3 mois Physiologiques, évaluation des séquelles	Sévère à critique (intubés et non intubés)	54 % des patients (< 82 % prédictive)	Déconditionnement (47 %) Limitation pulmonaire (26 %) Limitation cardiovasculaire (26 %)
Rinaldo, RF et al. Août 2021	75	3 mois Physiologiques, évaluation des séquelles	Légère à critique	55 % des patients (< 85 % prédictive)	Déconditionnement (effet du virus sur muscle ou alimentation) Limitation cardiocirculatoire Vasculopathie pulmonaire (SHV non écarté)
Aparisi, A et al. Juin 2021	70	3 mois Évaluation de la dyspnée Dyspnée vs pas de dyspnée	Légère à critique	Moyenne à 88 %	
Szekely, Y et al. Décembre 2021	76	3 mois Physiologiques et évaluation de la dyspnée Cas COVID-19 vs non-COVID-10	Légère à critique	—	Dysautonomie cardiaque
Dorelli, G et al. Mars 2021	28	5–6 mois Physiologiques, évaluation des séquelles	Modérée à critique (intubés et non intubés)	Peu altéré	Inefficacité ventilatoire pour 29 % des patients Dysautonomie cardiaque
Debeaumont, D et al. Juin 2021	23	6 mois Évaluation de la dyspnée persistante	Modérée à critique (intubés et non intubés)	52 % des patients (< 85 % prédictive)	Déconditionnement Inefficacité ventilatoire
Vannini, L et al. Décembre 2021	41	6 mois Physiologiques, évaluation des séquelles SDRA post-COVID-19 vs COVID-19 modérément sévère	Modérée à critique	46,3 % des patients (< 80 % prédictive)	post-réanimation Hyperventilation Dilatation cardiaque droite (groupe SDRA)
Ladlow, P et al. Avril 2022	205	6 mois Évaluation de la dyspnée persistante (> 12 semaines) Dysautonomie vs pas de dysautonomie	COVID-19 sévère/critique	—	Dysautonomie (25 % des patients), non associée à la dyspnée

Tableau 1 (Continued)

Référence Date de publication	Nombre de patients inclus	Délais entre l'infection et l'EFX	Sévérité initiale de l'infection à SARS-CoV-2	V' O_2 pic abaissé	Principales conclusions
Mancini, DM et al. Décembre 2021	41	9 mois Évaluation de la dyspnée persistante (> 3 mois)	Légère à modérée (non intubés)	58,5 % des patients (< 80 % prédicté)	Déconditionnement Respiration dysfonctionnelle Vasculopathie
Alba, GA et al. Août 2021	18	9 mois Évaluation de la dyspnée persistante Syndrome post-COVID-19 vs dyspnée persistante	Légère à critique	—	EFX normale pour 69 % des patients
Singh, I et al. Janvier 2022	10	12 mois Physiologiques, évaluation des séquelles COVID-19 vs non-COVID-19	Légère	—	Atteinte de la microcirculation périphérique Hyperventilation
Eberst, G et al. Mars 2022	62	12 mois Physiologiques, évaluation des séquelles	Critique	18 % des patients (< 85 % prédicté)	Déconditionnement

EFX : exploration fonctionnelle à l'exercice ; COVID-19 : coronavirus disease 19 ; SHV : syndrome d'hyperventilation ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë. Définitions des formes de la COVID-19 selon l'OMS : 1/forme légère : signes ou symptômes de la COVID-19 sans dyspnée ni anomalies des imageries ; 2/forme modérée : examen clinique ou anomalies à l'imageries évocateurs d'une atteinte des voies respiratoires basses et saturation en oxygène $\geq 94\%$; 3/forme sévère : saturation en oxygène $< 94\%$, ratio de pression partielle en O_2 sur fraction d'oxygène inspirée (rapport PaO_2/FiO_2) inférieur à 300, fréquence respiratoire supérieure à 30 par minute ou atteinte pulmonaire supérieure à 50 % au scanner thoracique ; 4/forme critique : patients présentant une insuffisance respiratoire, un choc septique, ou une mono-/multidéfaillance d'organes.

mécanismes physiopathologiques impliqués, parfois intriqués pour un même patient. Les EFX viennent souligner l'importance d'une approche thérapeutique multidisciplinaire en l'absence d'autre traitement spécifique possible. La réhabilitation s'impose donc comme un élément central de la prise en charge de cette pathologie.

L'intérêt de la réhabilitation respiratoire a déjà été prouvé au décours de SDRA. Une étude avait démontré, pour des patients atteints d'un SDRA lié à la grippe H1N1, un gain en termes de capacités d'exercice et de paramètres fonctionnels respiratoires après réhabilitation [41]. La réhabilitation avait également un impact positif sur la qualité de vie, même plusieurs mois après la fin du programme de réentraînement. Cependant, dans le cadre du COVID long, il existe plusieurs zones d'ombres. Quels programmes de réhabilitation faut-il proposer à ces patients et quels bénéfices en attendre ? Est-ce nécessaire d'adapter le programme à la sévérité de l'infection initiale et existe-t-il un gain à débuter la réhabilitation à distance de l'infection ? Les programmes de téléréhabilitation mis en place pour faire face aux nouvelles contraintes sanitaires imposées par le COVID-19 (contagiosité du virus et saturation des établissements) sont-ils efficaces et quels patients cibler ?

De multiples études se sont intéressées à la réhabilitation respiratoire à distance d'une infection à SARS-CoV-2. Leur analyse est rendue difficile par les différences en termes

de patients inclus, de délai et durée de réalisation de la réhabilitation, des programmes et des critères de jugement évalués. Aussi, il n'existe pas de différence minimale cliniquement pertinente (MCID) établie pour l'évaluation des critères de jugement après COVID-19, celle-ci devant probablement être plus élevée que lors d'évaluations de pathologies respiratoires chroniques en raison d'une récupération naturelle post-infection attendue.

Bénéfices de la réhabilitation dans le COVID long

Les études rapportent des améliorations après réhabilitation dans de multiples domaines dont notamment les capacités physiques. Une étude multicentrique a inclus 140 patients après infection à COVID-19 dont la durée médiane d'hospitalisation initiale était de 48 jours, 40 % des patients inclus avaient bénéficié d'une intubation orotrachéale [42]. La durée médiane de réhabilitation était d'environ 3 semaines. Les trois critères de jugement étaient l'évaluation de l'autonomie fonctionnelle par l'index de Barthel (IB) (score de 0 à 100, un score inférieur à 70 correspondant à une dépendance sévère), l'évaluation des capacités physiques par le SPPB (Short Physical Performance Battery) incluant un test de marche de 4 minutes (TM4), un test de lever de chaise (5 times Sit to Stand Test) et un

test d'équilibre, puis l'évaluation du TM6 [42]. Il existait un gain significatif après réhabilitation sur l'ensemble des critères de jugement, le score médian de l'IB passait de 55 à 95 ($p=0,001$), la médiane du SPPB de 4,2 % à 66,7 % de la valeur prédictive ($p=0,001$) et la distance moyenne parcourue au TM6 de $47,7 \pm 18,9$ % à $68,1 \pm 15,3$ % de la valeur prédictive. Une amélioration du TM6 (+130m), après environ 20 jours de réhabilitation, était également retrouvée dans une étude incluant 28 patients antérieurement hospitalisés [43]. Une comparaison était également effectuée selon la présence ou non d'une ventilation mécanique lors de l'hospitalisation, l'amélioration du TM6 était plus importante dans le groupe « intubation ». Cependant, les capacités initiales étaient plus sévères dans ce groupe, expliquant la potentielle différence. Une étude s'intéressant aux patients sévères a comparé deux groupes ayant bénéficié d'une prise en charge en réanimation, l'un en lien avec une infection à COVID-19 et l'autre pour des étiologies diverses [44]. Les patients atteints de COVID-19 présentaient des durées d'intubation orotrachéale et de séjour en réanimation plus longs. Il n'existe pas de différence au TM6 initial entre les deux groupes. Au décours de la réhabilitation, il existait un gain significatif en termes de distance de marche dans les deux groupes, mais plus important dans le groupe « post-COVID-19 » (205 ± 121 m, contre 93 ± 66 m, $p < 0,05$). Cette amélioration du TM6 était positivement corrélée au nombre de jours après réanimation ($r = -0,59$, $p = 0,01$), permettant aux auteurs de conclure que plus la réhabilitation est débutée de façon précoce, plus le bénéfice est important. Une autre étude confirme également l'amélioration significativement plus importante des TM6 après un séjour en réanimation pour COVID-19 comparativement à des causes non-COVID-19, suggérant le potentiel important de récupération. Cela est probablement en lien avec le fait que les atteintes physiques soient plus réversibles comparativement à des patients présentant des pathologies respiratoires chroniques [45].

La réhabilitation respiratoire permet également une amélioration des paramètres fonctionnels respiratoires. Dans l'étude de Liu et al., 72 patients sont répartis en un groupe « réhabilitation » et un groupe « contrôle » [46]. La réhabilitation consistait en des séances de rééducation quotidiennes au domicile pendant 6 semaines associées à de la kinésithérapie respiratoire 2 fois par semaine. Il n'est pas indiqué le délai entre l'infection et le début de la réhabilitation. L'évaluation des EFR après réhabilitation identifiait un gain significativement plus important du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS), de la capacité vitale forcée (CVF), du rapport VEMS/CVF et de la DLCO dans le groupe « intervention » ($p < 0,05$). Deux autres études, évaluant la réhabilitation à plus d'un mois de l'infection, notent également des améliorations des paramètres EFR et d'autant plus importantes que les patients ont une atteinte initialement sévère à critique [47,48]. L'amélioration est également retrouvée pour les pressions inspiratoires et expiratoires maximales (PIM et PEM), évaluées dans une seule étude [47].

Quelques études se sont également intéressées à l'évolution de la dyspnée après réhabilitation, par l'évaluation de l'échelle mMRC ou par le CRQ (Chronic Respiratory Questionnaire). Les résultats divergent, certaines n'identifiant aucune amélioration [49]. Ces

différences semblent s'expliquer par les techniques appliquées lors des programmes de réhabilitation. En effet, les études incluant des techniques spécifiques d'entraînement respiratoire ou d'apprentissage du contrôle de la respiration notent des améliorations de la dyspnée [50,51]. Une étude a inclus 42 patients ayant nécessité une intubation orotrachéale et a comparé deux groupes « réentraînement des muscles inspiratoires » contre « pas de réentraînement ». Il était observé, après deux semaines, une amélioration significative de la dyspnée, mais également des paramètres EFR, l'intubation orotrachéale entraînant une faiblesse des muscles respiratoires ainsi qu'un traumatisme de ces derniers par sur-assistance auxquels s'ajoutent les myopathies par sepsis et la corticothérapie prolongée. Une étude suisse note également une amélioration de la dyspnée après réhabilitation, en fixant une MCID pour le CRQ à 10 points [52].

Plusieurs études évaluant l'impact de la réhabilitation sur l'anxiété et la dépression par l'évaluation du score HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) n'identifient aucune amélioration de ces troubles psychologiques, bien qu'il existe, à l'inverse, une amélioration des capacités d'effort et fonctionnelles respiratoires [47,51,53]. Il faut souligner que ces études étaient réalisées dans un contexte de pandémie impliquant un isolement des patients et soutiennent l'importance d'un accompagnement psychologique lors des programmes de réhabilitation.

La qualité de vie peut être évaluée par différents scores dont le SF-36 (Sort-Form 36), le QoLS (Quality of Life Scale) ou encore l'EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 dimensions 3 Level Version). La majorité des études identifient une amélioration de la qualité de vie, quelles que soient la sévérité de l'infection initiale ou la durée du séjour de réhabilitation [45,50,53]. Dans une étude récente, la qualité de vie liée à la santé (via le HRQoL) de 94 patients pris en charge en réanimation a été évaluée à 2 puis 12 mois après réhabilitation. Il s'agissait d'une réhabilitation multidisciplinaire avec des exercices d'endurance et des étirements, de la kinésithérapie avec électrostimulation, mais également une prise en charge nutritionnelle et psychologique. Ils notaient une amélioration de la qualité de vie à 2 mois. En revanche, il n'y avait pas de différence entre 2 et 12 mois, et elle restait altérée à 12 mois. Les auteurs notaient même l'apparition de nouveaux symptômes initialement absents lors de la sortie de réanimation. Les facteurs associés à une qualité de vie liée à la santé diminuée étaient l'obésité, le tabagisme actif, la trachéotomie et un long séjour en réanimation. Ces données soulignent l'importance d'un suivi prolongé des patients ayant présenté une infection sévère ou critique.

Ces études viennent donc confirmer la pertinence de la réhabilitation respiratoire dans les suites d'une infection à COVID-19 avec un bénéfice attendu sur les capacités à l'effort, les paramètres fonctionnels respiratoires et les symptômes, mais aussi sur la qualité de vie du patient. Certains bénéfices dépendent des programmes adoptés lors de la réhabilitation.

Quelles techniques et quelles durées ?

Les séjours de réhabilitation duraient en moyenne 3 semaines, un minimum d'une semaine était effectué dans le cadre de programme de téléréhabilitation (après une infection légère à modérée) et un maximum de 3 mois des

Tableau 2 Données de la littérature de la réhabilitation dans le COVID-19.

Référence Date de publication	Nombre de patients et caractéristiques	Durée moyenne	Critères de jugement MCID utilisés	Résultats
	Délai entre infection et réhabilitation	Techniques		
Hermann, M et al. Octobre 2020	28 hospitalisés (61 % SI, 43 % IOT) Comparaison également IOT vs non IOT 19 jours	20 jours 25–30 séances avec 5–6 séances par semaine	TM6, FIM, FT, CRQ, HADS, EFR, CIRS	TM6 : +130 m FT : +40 points Amélioration que ce soit IOT ou non IOT, sans différence. TM6 plus amélioré dans le groupe IOT mais partant de plus bas, donc plus de potentiel d'amélioration HADS non détaillés
Zampogna, E et al. Mars 2021	140 hospitalisés (40 % IOT) 48 jours	Marche ou vélo statique, étirement, kiné respiratoire (apprentissage de contrôle du souffle), exercices de toux. Éducation, nutrition, ergothérapie 24 jours Séances de 20–30 min : 1 à 3/j Médiane : 60 sessions par patients Selon « Italian Position Paper »	SPPB, IB, TM6	Amélioration de l'ensemble des critères de jugement
Spielmanns, M et al. Mars 2021	518 COVID-19 sévères (n = 99) vs post-SI non-COVID-19 (n = 419) (pathologies respiratoires chroniques) —	3 semaines 25–30 sessions, 5–6 séances par semaines Exercices d'endurance (vélo ou tapis) et de forces, kinésithérapies respiratoires, éducations, nutrition, psychologues	FIM, CIRS, TM6, FT, HADS, HRQoL, spirométries	TM6, FT et FIM d'amélioration significativement plus importante dans le groupe post-COVID-19 ($p < 0,001$, $p = 0,039$, $p < 0,001$, respectivement) HADS non détaillés Gain plus important probablement dû au potentiel de récupération plus important en post-COVID-19 avec notamment des atteintes physiques réversibles
Liu, K et al. Avril 2021	72 Réhabilitation respiratoire vs pas de réhabilitation —	6 semaines 10 min/jour et 2 séances respiratoires par semaine Entraînement des muscles respiratoires (par spiromètres d'entraînements), exercices de toux et du diaphragme, étirements, quelques exercices au domicile	EFR, DLCO, TM6, QoL, SF-36, FIM, fonctions mentales, anxiété et dépression (SAS et SDS)	Comparativement réhabilitation vs pas de réhabilitation : amélioration de certains paramètres EFR, du TM6 et diminution significative uniquement de l'anxiété mais pas de la dépression

Tableau 2 (Continued)

Référence Date de publication	Nombre de patients et caractéristiques	Durée moyenne	Critères de jugement MCID utilisés	Résultats
Gloeckl, R et al. Avril 2021	50 infections légères à critiques Comparaison sous-groupes légers-modérés vs sévères-critiques Groupe léger/modéré : 61 jours Groupe sévère/critique : 178 jours	3 semaines	EFR, spirométries, SF-36	TM6 et CVF améliorés dans les 2 groupes, mais significativement plus dans le groupe sévère-critique Amélioration significative du SF-36 uniquement dans le groupe sévère-critique (limite pour léger-modéré) Chez les légers/modérés, une part de récupération naturelle post-COVID-19, mais tout de même amélioration rapide en 3 semaines, donc probable effet de la réhabilitation
Abodonya, AM et al. Avril 2021	42 hospitalisés en SI avec IOT IMT vs pas IMT Évaluation de l'impact de l'entraînement des muscles inspiratoires –	2 semaines	Spirométrie, dyspnée (DSI), QOL, TM6	Groupe avec IMT : amélioration significative de la CVF, du VEMS, de la dyspnée, qualité de vie et du TM6 Groupe sans IMT : pas d'amélioration des paramètres Comparaison entre les deux groupes : amélioration plus importante des paramètres dans le groupe IMT IOT prolongée responsable d'une faiblesse des muscles respiratoires, de traumatisme musculaire par sur-assistance, surajouté au sepsis et corticothérapies
Daynes, E et al. Avril 2021	30 COVID-19 modérés à critiques 125 jours	6 semaines 2×/semaine Endurance (tapis ou vélo), force, éducation (respiratoire, concentrées sur les symptômes et le sommeil), nutrition, concentration	ISWT/ESWT, FACIT, HADS, EQ5D, MoCA, CAT	Amélioration de l'ensemble des paramètres sauf HAD anxiété et dépression (possiblement car peu élevé lors de l'entrée en réhabilitation) Part de récupération naturelle post-infection mais bénéfices importants malgré une réhabilitation tardive
Al Chikhanie, Y et al. Mai 2021	21 hospitalisés en SI pour COVID-19 vs hospitalisés en SI non-COVID-19 (76 % IOT)	28 jours	TM6, spirométries, évaluations psy	TM6 : +205 m contre +93 m dans groupe contrôle Groupe COVID-19 : corrélation entre l'amélioration au TM6 et le nombre de jours après SI ($r = -0,59$, $p = 0,01$) Récupération rapide et d'autant plus rapide que débuté précocement, et d'autant plus importante que la durée de séjour en réhabilitation est importante

(Continued)

Référence Date de publication	Nombre de patients et caractéristiques	Durée moyenne	Critères de jugement MCID utilisés	Résultats
Hameed, F et al. Juin 2021	23 jours 106 post-hospitalisations, avec symptômes persistants Évaluation de la téléréhabilitation <i>n</i> =44, téléréhabilitation <i>n</i> =25, kiné à domicile <i>n</i> =17, exercices indépendants <i>n</i> =20, pas de kinésithérapie	Exercices respiratoires, étirements, marche, vélo Téléréhabilitation : 2 semaines, 1 à 2 séance/semaine	Test de lever de chaise, 2-minute step test ADL, MoCA, PHQ-4 MCID test de lever de chaise à plus de 2 et du 2-minute step test Majoration à plus de 25 %	Amélioration significative au test de lever de chaise et 2 minutes step test dans les groupes « kiné à domicile » et « téléréhabilitation » Mais possible biais importants, car patients non randomisés, patients en kiné de domicile et téléréhabilitation étaient les plus sévères. Nombre importants de perdus de vue et surtout dans le groupe « pas de kiné »
Rodriguez-Blanco, C et al. Juillet 2021	40 Léger à modéré Téléréhabilitation vs pas de réhabilitation —	1 semaine Groupe téléréhabilitation : 1 séance par jour Exercices de tonicité et force musculaire	TM6, dyspnée, test de lever de chaise (30 s), Borg	Améliorations significatives dans les deux groupes, mais plus importantes dans le groupe téléréhabilitation
Jian'an, Li et al. Juillet 2021	120 Modérée à sévère avec dyspnée mMRC 2–3 persistante Téléréhabilitation (<i>n</i> =59) vs pas de réhabilitation (<i>n</i> =61) 70 jours	6 semaines 3–4 sessions/semaine Exercices de contrôle respiratoire et d'expansion thoracique, aérobic, muscles membres inférieurs Via smartphone (RehabApp) et télémétrie cardiaque Téléconsultation × 1/semaine	LMS (squat), spirométrie, HRQoL (par SF-12), dyspnée, TM6 Évalués à 6 semaines et à 28 semaines MCID TM6 à +50 m	Comparaison téléréhabilitation vs pas de réhabilitation : à 6 semaines : amélioration du TM6, LMS, de la VMM, de la dyspnée et du QoL composante fonctionnelle mais pas mentale. Pas d'amélioration de la spirométrie ; à 28 semaines : amélioration du TM6, LMS, du QoL composante fonctionnelle mais pas mentale. Pas d'amélioration de la spirométrie ni de la dyspnée

(Continued)

Référence Date de publication	Nombre de patients et caractéristiques	Durée moyenne	Critères de jugement MCID utilisés	Résultats
Büsching, G et al. Août 2021	102 COVID-19 sévère-critique ($n=51$) vs pneumopathie Également comparaison COVID-19 SI vs COVID-19 non-SI Immédiatement après sortie d'hospitalisation	3 semaines	TM6, CRQ, FIM MCID TM6 à 30 m et CRQ à 10 points	Amélioration similaire du TM6, CRQ et du FIM dans les deux groupes Tendance à avoir un TM6 d'amélioration plus rapide dans le groupe COVID-19 ($p = 0,088$) Pas de différence en valeur absolue au TM6 post-réhabilitation COVID-19 SI vs pas de SI, mais pas de comparaison de la différence de gain
Everaerts, S et al. Septembre 2021	22 68 % hospitalisés en SI Évaluation à 6 semaines puis à 3 mois Comparaison également SI vs non-SI 47 jours	3 mois 1 h 30 × 3/semaine	Selon le guide « Swiss respiratory society » Exercices d'endurance (vélo ou tapis), et de force (machines, poids de corps), exercices respiratoires, nutrition, ergothérapies, éducation TM6, HGF, force quadricipitale, EFR, PIM et PEM, EFX, HADS	TM6 à 6 semaines : +86 m, à 3 mois : +149 m, gain plus important dans groupe SI Amélioration du VEMS de la CVF CVF et de la DLCO Gain PIM et PEM à 3 mois EFX : amélioration du V'_{O_2} , passant de 66 % à 91 % de la prédictive à 3 mois HADS anxiété plus importante à 3 mois par rapport à initialement (situation de pandémie ?) Quarante pour cent n'ont pas repris le travail à 3 mois
Bouteleux, B et al. Décembre 2021	39 COVID-19 léger à modéré Évaluation de la réhabilitation sur la dyspnée persistante	Moins de 6 semaines à plus de 3 mois 1 h 30 × 3/semaine	Dyspnée (mMRC), TM6, test de lever de chaise (3 min), qualité de vie (VQ-11), syndrome d'hyperventilation (Nijmegen et test de provocation par hyperventilation), HADS	Amélioration de la dyspnée, distance au TM6, du test au lever de chaise et de la qualité de vie (dimension fonctionnelle uniquement). Diminution des SHV Pas de diminution significative de l'anxiété ni de la dépression Sous-groupe « séquelles fonctionnelles prolongées » définie par la nécessité d'une réhabilitation à plus de 3 mois de l'infection. Caractérisé de façon significativement plus importante par plus de : dyspnée de repos et au TM6, Nijmegen plus élevés, QoL moins bonne. Pas de différence sur la spirométrie, distance au TM6 et test de lever de chaise

(Continued)

Référence Date de publication	Nombre de patients et caractéristiques	Durée moyenne	Critères de jugement MCID utilisés	Résultats
Demoule, A et al. Février 2022	73 jours 94 Soins intensifs (78 % IOT) Évaluation à 2 mois, puis 12 mois après la sortie de SI	Exercice d'endurance et de force. Kiné de contrôle respiratoire 12 jours	HRQoL (via EQ-5D-3L et mMRC)	À 2 mois : médiane TM6 à 56 % de la prédictive. Incapacité à le réaliser pour 56 % Comparaison sortie SI vs 2 mois : amélioration de la dyspnée À 12 mois : 61 % des patients sont retournés au travail Comparaison 2 mois vs 2 mois : pas de modification de la dyspnée ($p=0,809$) ; amélioration du TM6, médiane à 80 % ($p<0,001$) ; qualité de vie toujours diminuée, pas de différence ; persistance de symptômes à 12 mois et certains sont nouveaux Facteurs associés avec HRQoL diminué à 12 mois : obésité, tabagisme actif, trachéostomie, long séjour en SI, mais pas la sévérité du COVID-19 (évaluée par hypoxémie et SAPS)

MCID : Minimal Clinically Important Difference ; IOT : intubation orotrachéale ; TM6 : test de marche de 6 minutes ; FIM : Functional Independence Measure ; FT : feeling thermometer ; CRQ : Chronic Respiratory Questionnaire ; HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ; CIRS : Cumulative Illness Rating Scale ; SPPB : Short Physical Performance Battery ; IB : index de Barthel ; COVID-19 : coronavirus disease ; SI : soins intensifs ; HRQoL : Health-Related Quality of Life ; DLCO : capacité de diffusion du CO ; QoL : Quality of Life ; SF-36 : short form 36 ; SAS : Self-rating Anxiety Scale ; SAD : depression rating scale ; CVF : capacité vitale forcée ; IMT : Inspiratory Muscle Training ; PIM : pression inspiratoire maximale ; DS1 : Dyspnea Severity Index ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde ; ISWT/ESWT : incremental and endurance shuttle walking test ; FACIT : Functional assessment of chronic illness therapy fatigue scale ; EQ-5D-3L : European quality of life 5 dimensions 3 level version ; MoCA : Montreal cognitive assessment ; CAT : COPD assessment test ; ADL : activity of daily living ; PHQ-4 : Patient Health Questionnaire-4 ; LMS : lower limb muscle strength ; VMM : ventilation minute maximale ; HGF : Hand Grif Force ; PEM : pression inspiratoire maximale ; EFX : exploration fonctionnelle à l'exercice ; SHV : syndrome d'hyperventilation ; mMRC : modified Medical Research Council ; VQ-11 : questionnaire qualité de vie 11 ; SAPS : Simplified Acute Physiology Score.

suites d'infections critiques (Tableau 2). Le rythme était de 1 à 2 séances par jour, 1 à 5 fois par semaine. Il s'agissait généralement de programme classique de réhabilitation de pathologies respiratoires chroniques, une étude spécifie avoir utilisé un programme de réentraînement de pathologie pulmonaire fibrosante [48]. Les programmes consistaient en des exercices classiques d'endurance (sur tapis roulant ou vélo elliptique), de force (presse à cuisse, *chest press*), des étirements, de la kinésithérapie respiratoire, parfois complétés par une prise en charge nutritionnelle, psychologique et un accompagnement par un ergothérapeute. Aucune étude ne rapporte l'utilisation d'une ventilation non invasive (VNI) à l'effort. Dans l'étude ayant évalué l'impact spécifique du réentraînement des muscles inspiratoires après intubation orotrachéale [50], l'entraînement était effectué au moyen d'exercices inspiratoires sur valve à seuil réglée à 50 % de la PIM du patient. Une session était effectuée 2 fois par jour, 5 jours par semaine, une session correspondant à 6×5 minutes d'inspirations contre résistance séparées de 1 minute de repos.

Réhabilitation et respiration dysfonctionnelle

La RD est une cause importante de dyspnée persistante du COVID long et notamment lors d'infections légères à modérées. La kinésithérapie respiratoire est nécessaire dans la prise en charge du COVID long, mais comparativement aux programmes classiques de réhabilitation respiratoire, une attention particulière doit être portée à la rééducation du contrôle ventilatoire. Une étude s'est intéressée spécifiquement à la réhabilitation de 39 patients présentant une dyspnée persistante après des infections légères à modérées [51]. La persistance d'une nécessité de réhabilitation à plus de 3 mois du début de l'infection définissait un groupe « séquelles fonctionnelles prolongées ». Un SHV était retenu pour 41 % des patients de ce groupe contre 0 % dans le groupe « sans séquelle fonctionnelle prolongée ». Le diagnostic de SHV était retenu si le score de Nijmegen et le test de provocation par hyperventilation étaient positifs. Ce dernier test était positif pour 72 % des patients du groupe « séquelles prolongées ». À noter que ce groupe d'intérêt présentait également une qualité de vie plus sévèrement altérée, surtout dans la dimension fonctionnelle sans différence aux TM6 et EFR, suggérant que la rééducation du SHV est un levier important pour l'amélioration de la qualité de vie. Au réentraînement habituel étaient associées des techniques spécifiques d'apprentissage au contrôle de la ventilation. Une amélioration de la dyspnée était ainsi notée avec une diminution significative du taux de SHV.

Au-delà des exercices de rééducation, la prise en charge initiale des RD passe par une éducation des patients dans la reconnaissance des symptômes occasionnés par la RD et une réassurance quant à ces symptômes souvent source d'angoisse. Plusieurs techniques sont décrites et sont essentiellement étudiées dans les pathologies asthmatiques [23]. La méthode de Papworth consiste en un apprentissage de la respiration diaphragmatique en mettant l'accent sur la respiration nasale lente et contrôlée. La technique de Buteyko consiste en une respiration nasale avec des pauses respiratoires contrôlées. Ces temps d'apnées sont réalisés de façon à réduire la fréquence respiratoire du patient sans augmenter son volume courant. Ils peuvent être débutés assis puis

debout lorsque la fréquence respiratoire est maîtrisée et ils sont finalement effectués lors d'efforts. Les thérapies manuelles à types de libération du diaphragme et massage viscéral sont parfois utilisées, mais aucune étude ne rapporte de bénéfice complémentaire à ce type de technique [54].

Téléréhabilitation et COVID-long

Pour faire face aux nouvelles contraintes imposées par l'épidémie, dont notamment les risques sanitaires liés à la contagiosité du virus et la diminution des possibilités d'accueil en réhabilitation, le développement de la télé-réhabilitation au même titre que celui de la télémédecine a été nécessaire. Il s'est rapidement posé la question de son efficacité en comparaison à la réhabilitation respiratoire, mais également des profils répondants à ce type de réhabilitation. Une étude multicentrique a inclus 120 patients hospitalisés pour infection à SARS-CoV-2 (modérée à sévère) avec persistance d'une dyspnée mMRC 2 à 3 [55]. Ils étaient répartis en deux groupes, un groupe avec téléréhabilitation au domicile via smartphone (par l'application RehabApp) et un groupe ne bénéficiant pas de réhabilitation. La durée était de 6 semaines et consistait en 3 à 4 sessions par semaine d'exercices de respiration, de séances d'aérobic et de renforcement des membres inférieurs. Une téléconsultation par un kinésithérapeute se tenait 1 fois par semaine. Une première évaluation était effectuée à 6 semaines. Comparativement au groupe sans réhabilitation, le groupe ayant bénéficié de téléréhabilitation présentait une distance effectuée au TM6 plus importante (MCID à 50 m), une qualité de vie significativement améliorée uniquement sur la dimension fonctionnelle et non mentale, une meilleure ventilation maximale volontaire (VMM) et une dyspnée moindre. Ces gains étaient maintenus à long terme lors d'une évaluation à 7 mois. Des résultats similaires à court terme étaient également identifiés dans une cohorte de patients moins sévères avec une durée de téléréhabilitation moindre (1 semaine) [56]. Une bonne adhésion ainsi que l'absence d'événements indésirables sont retrouvées dans les protocoles de téléréhabilitation. Les patients les moins sévères sont à cibler pour ce type de modalité de rééducation en l'absence d'étude comparant l'efficacité de la téléréhabilitation versus la réhabilitation en centre, chez les patients ayant présenté une infection sévère à critique, chez qui le déconditionnement est souvent important. La téléréhabilitation doit probablement inclure des techniques de contrôle ventilatoire.

Conclusions

Le terme de COVID long regroupe l'ensemble des symptômes persistants à 4 semaines de la phase aiguë. En l'absence d'étiologie évidente pour expliquer la symptomatologie, une EFX devrait être proposée. La littérature retrouve une altération importante des capacités à l'exercice pour les patients ayant présenté une infection à COVID-19, et ce, jusqu'à plusieurs mois après l'infection et, surtout, pour les patients ayant bénéficié d'une prise en charge en réanimation. Les mécanismes sont multiples, la principale étiologie décrite est celle d'un déconditionnement

à l'effort (par alitement prolongé ou par myotoxicité imputable au virus ou à la corticothérapie administrée). La récupération musculaire est progressive, mais une atteinte peut persister jusqu'à 12 mois. Des RD sont également fréquentes chez des patients dont l'atteinte du COVID-19 était initialement modérée, voire légère. Cette dernière peut être responsable de la persistance de dyspnée et d'anxiété. Ce phénomène est décrit jusqu'à 9 mois après l'infection à COVID-19 et justifie d'effectuer au minimum un score de Nijmegen pour tout patient présentant un COVID long. L'évolution est souvent favorable après kinésithérapie respiratoire. Enfin, des atteintes vasculaires pulmonaires sont plus rarement décrites, ainsi que des troubles circulatoires par dysautonomie cardiaque, essentiellement présentes lors d'infections à COVID-19 sévères ou critiques, mais les données dans ces domaines restent insuffisantes à ce jour.

La réhabilitation s'avère bénéfique dans la prise en charge des patients atteints de COVID-19 et permet une amélioration significative des capacités physiques (TM6), fonctionnelles respiratoires (VEMS, CVF et DLCO) et de la dyspnée, mais également de l'anxiété. Cette réhabilitation profite particulièrement aux patients ayant présenté une forme sévère de la maladie et doit être proposée le plus précocement possible. Pour les patients ayant présenté une infection légère, la réhabilitation améliore de façon significative les paramètres fonctionnels, même 6 mois après l'infection. Un programme de réhabilitation est donc nécessaire dans les suites d'une infection sévère et peut être bénéfique dans les suites d'une infection légère pour les patients présentant un COVID long. Une rééducation du contrôle ventilatoire et un réentraînement des muscles inspiratoires doivent être inclus dans les programmes de réhabilitation des patients ayant présenté une infection à COVID-19 et d'autant plus qu'il persiste une dyspnée. La téléréhabilitation est efficace et doit être proposée aux patients des suites d'infections légères à modérées, notamment lors de dyspnée persistante en incluant des techniques d'apprentissage du contrôle ventilatoire.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. Disponible sur : <https://covid19.who.int>.
- [2] Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines: 398.
- [3] Laëtitia LG. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 : symptômes prolongés à la suite d'une COVID-19 de l'adulte – diagnostic et prise en charge. HAS; 2021. p. 29.
- [4] A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus; 2021 [Internet. Disponible sur : https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1].
- [5] Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, et al. Persistent symptoms 1.5–6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. Thorax 2021;7:405–7.
- [6] Aiyegebusi OL, Hughes SE, Turner G, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. J R Soc Med 2021;114:428–42.
- [7] Andrejak C, Cottin V, Crestani B, et al. Guide de prise en charge des séquelles respiratoires post-infection à SARS-CoV-2. Propositions de prise en charge élaborées par la Société de pneumologie de langue française. Version du 10 novembre 2020. Rev Mal Respir 2021;38:114–21.
- [8] Andrejak C, Blanc FX, Costes F, et al. Guide pour le suivi respiratoire des patients ayant présenté une pneumonie à SARS-CoV-2. Propositions de prise en charge élaborées par la Société de pneumologie de langue française. Version du 10 mai 2020. Rev Mal Respir 2020;37:505–10.
- [9] Ong KC. Pulmonary function and exercise capacity in survivors of severe acute respiratory syndrome. Eur Respir J 2004;24:436–42.
- [10] Lavezzi P, Di Paolo M, Palange P. The clinical value of cardiopulmonary exercise testing in the modern era. Eur Respir Rev 2021;30:200187.
- [11] Gao Y, Chen R, Geng Q, et al. Cardiopulmonary exercise testing might be helpful for interpretation of impaired pulmonary function in recovered COVID-19 patients. Eur Respir J 2021;57:2004265.
- [12] Jahn K, Sava M, Sommer G, et al. Exercise capacity impairment after COVID-19 pneumonia is mainly caused by deconditioning. Eur Respir J 2022;59:2101136.
- [13] Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. Eur Respir J 2021;58:2100870.
- [14] Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. eClinicalMedicine 2021;31:100683.
- [15] Baratto C, Caravita S, Faini A, et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. J Appl Physiol 2021;130:1470–8.
- [16] Blokland IJ, Ilbrink S, Houdijk H, et al. Inspanningscapaciteit na beademing vanwege covid-19. NTvG 2020;164:1–7.
- [17] Skjørten I, Ankerstjerne OAW, Trebinjac D, et al. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. Eur Respir J 2021;58:2100996.
- [18] Debeaumont D, Boujibar F, Ferrand-Devouge E, et al. Cardiopulmonary exercise testing to assess persistent symptoms at 6 months in people with COVID-19 who survived hospitalization: a pilot study. Phys Ther 2021;101:pzab099.
- [19] Alba GA, Ziehr DR, Rouvina JN, et al. Exercise performance in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection compared to patients with unexplained dyspnea. eClinicalMedicine 2021;39:101066.
- [20] Eberst G, Claudé F, Laurent L, et al. Result of one-year, prospective follow-up of intensive care unit survivors after SARS-CoV-2 pneumonia. Ann Intensive Care 2022;12:23.
- [21] Mohr A, Dannerbeck L, Lange TJ, et al. Cardiopulmonary exercise pattern in patients with persistent dyspnoea after recovery from COVID-19. Multidiscip Respir Med 2021;16:732.
- [22] Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, et al. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease. JACC Heart Fail 2021;9:927–37.
- [23] Boulding R, Stacey R, Niven R, et al. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. Eur Respir Rev 2016;25:287–94.
- [24] Barker N, Everard ML. Getting to grips with “dysfunctional breathing”. Paediatr Respir Rev 2015;16:53–61.
- [25] Ionescu MF, Mani-Babu S, Degani-Costa LH, et al. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of dysfunctional breathing. Front Physiol 2021;11:620955.

- [26] Watson M, Ionescu MF, Sylvester K, et al. Minute ventilation/carbon dioxide production in patients with dysfunctional breathing. *Eur Respir Rev* 2021;30:200182.
- [27] Gandhi S, Srivastava AK, Ray U, et al. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? *ACS Chem Neurosci* 2020;11:1379–81.
- [28] Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, et al. Hyperventilation as one of the mechanisms of persistent dyspnoea in SARS-CoV-2 survivors. *Eur Respir J* 2021;58:2101578.
- [29] Taverne J, Salvador H, Leboulch C, et al. High incidence of hyperventilation syndrome after COVID-19. *J Thorac Dis* 2021;13:3918–22.
- [30] Frésard I, Genecand L, Altarelli M, et al. Dysfunctional breathing diagnosed by cardiopulmonary exercise testing in “long COVID” patients with persistent dyspnoea. *BMJ Open Respir Res* 2022;9:e001126.
- [31] Jin Y, Ji W, Yang H, et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:293.
- [32] Ambrosino P, Parrella P, Formisano R, et al. Cardiopulmonary exercise performance and endothelial function in convalescent COVID-19 patients. *J Clin Med* 2022;11:1452.
- [33] Vannini L, Quijada-Fumero A, Martín MPR, et al. Cardiopulmonary exercise test with stress echocardiography in COVID-19 survivors at 6 months follow-up. *Eur J Intern Med* 2021;94:101–4.
- [34] Aparisi Á, Ybarra-Falcón C, García-Gómez M, et al. Exercise ventilatory inefficiency in post-COVID-19 syndrome: insights from a prospective evaluation. *J Clin Med* 2021;10:2591.
- [35] Loa YL, Leonga HN, Hsua LY, et al. Autonomic dysfunction in recovered severe acute respiratory syndrome patients. *Can J Neurol Sci* 2005;32:264.
- [36] Bisaccia G, Ricci F, Recce V, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 and cardiovascular autonomic dysfunction: what do we know? *J Cardiovasc Dev Dis* 2021;8:156.
- [37] Szekely Y, Lichter Y, Sadon S, et al. Cardiorespiratory abnormalities in patients recovering from coronavirus disease 2019. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:1273e9–84e9.
- [38] Ladlow P, O’Sullivan O, Houston A, et al. Dysautonomia following COVID-19 is not associated with subjective limitations or symptoms but is associated with objective functional limitations. *Heart Rhythm* 2022;19:613–20.
- [39] Aparisi Á, Ladrón R, Ybarra-Falcón C, et al. Exercise intolerance in post-acute sequelae of COVID-19 and the value of cardiopulmonary exercise testing – a mini-review. *Front Med* 2022;9:924819.
- [40] Dorelli G, Braggio M, Gabbiani D, et al. Importance of cardiopulmonary exercise testing amongst subjects recovering from COVID-19. *Diagnostics* 2021;11:507.
- [41] Hsieh MJ, Lee WC, Cho HY, et al. Recovery of pulmonary functions, exercise capacity, and quality of life after pulmonary rehabilitation in survivors of ARDS due to severe influenza A (H1N1) pneumonitis. *Influenza Other Respir Viruses* 2018;12:643–8.
- [42] Zampogna E, Paneroni M, Belli S, et al. Pulmonary rehabilitation in patients recovering from COVID-19. *Respiration* 2021;100:416–22.
- [43] Hermann M, Pekacka-Egli AM, Witassek F, et al. Feasibility and efficacy of cardiopulmonary rehabilitation following COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil* 2020;10(10):865–869.
- [44] Al Chikhanie Y, Veale D, Schoeffler M, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU. *Respir Physiol Neurobiol* 2021;287:103639.
- [45] Spielmanns M, Pekacka-Egli AM, Schoendorf S, et al. Effects of a comprehensive pulmonary rehabilitation in severe post-COVID-19 patients. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:2695.
- [46] Liu K, Zhang W, Yang Y, et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: a randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract* 2020;39:101166.
- [47] Everaerts S, Heyns A, Langer D, et al. COVID-19 recovery: benefits of multidisciplinary respiratory rehabilitation. *BMJ Open Respir Res* 2021;8:e000837.
- [48] Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res* 2021;7(2):00108–2021.
- [49] Demoule A, Morawiec E, Decavale M, et al. Health-related quality of life of COVID-19 two and 12 months after intensive care unit admission. *Ann Intensive Care* 2022;12:16.
- [50] Abodonya AM, Abdelbasset WK, Awad EA, et al. Inspiratory muscle training for recovered COVID-19 patients after weaning from mechanical ventilation. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e25339.
- [51] Bouteleux B, Henrot P, Ernst R, et al. Respiratory rehabilitation for COVID-19 related persistent dyspnoea: a one-year experience. *Respir Med* 2021;189:106648.
- [52] Büsching G, Zhang Z, Schmid JP, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in severe and critically ill COVID-19 patients: a controlled study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:8956.
- [53] Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, et al. Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition – a cohort study. *Chron Respir Dis* 2021;18 [14799731211015692].
- [54] Jones M, Troup F, Nugus J, et al. Does manual therapy provide additional benefit to breathing retraining in the management of dysfunctional breathing? A randomised controlled trial. *Disabil Rehabil* 2015;3:763–70.
- [55] Li J, Xia W, Zhan C, et al. A telerehabilitation programme in post-discharge COVID-19 patients (TERECO): a randomised controlled trial. *Thorax* 2022;77:697–706.
- [56] Rodriguez-Blanco C, Gonzalez-Gerez JJ, Bernal-Utrera C, et al. Short-term effects of a conditioning telerehabilitation program in confined patients affected by COVID-19 in the acute phase. A pilot randomized controlled trial. *Medicina* 2021;57:684.